

นางสาวมณฑา หมีไพรพฤกษ์ : โครงสร้างซูพราโมเลคิวลาร์ของสารประกอบอะไซโคล  
เวียร์ยาด้านไวรัสเฮอร์ปีทและสารประกอบที่เกี่ยวข้อง (SUPRAMOLECULAR  
STRUCTURE OF THE HERPES ANTIVIRAL AGENT ACYCLOVIR AND  
RELATED COMPOUNDS) อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร. เค็นเนท เจ  
แฮลเลอร์, 158 หน้า.

อะไซโคลเวียร์เป็นยาด้านไวรัสเฮอร์ปีทชนิด 1 และ 2 และวารีเซลลาซอสเตอร์ ข้อดีของอะไซโคลเวียร์คือมีพิษน้อยและไวรัสเฮอร์ปีทมีความต้านทานต่ออะไซโคลเวียร์ต่ำ ซึ่งผลเสียของอะไซโคลเวียร์คือมีการออกฤทธิ์ทางชีวภาพต่ำเนื่องจากมีข้อจำกัดในการละลายของตัวยา สูตรโครงสร้างของอะไซโคลเวียร์  $C_8H_{11}N_5O_3$  ได้จากการแยกสารอะไซโคลเวียร์ออกจากอะไซโคลเวียร์ยาด้านไวรัสเฮอร์ปีท ผลึกมีลักษณะเป็นแผ่นบางๆ โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายและผลึกเดี่ยวจัดอยู่ในระบบไครคลินิกหมู่  $P\bar{1}$  มีแกนเอยาว 6.8996(6) อังสตรอม แกนบียาว 11.4170(9) อังสตรอม และแกนซี ยาว 15.0806(13) อังสตรอม ทำมุมแอลฟา 82.595(7) องศา มุมเบต้า 82.395(6) องศา มุมแกมมา 89.368(6) องศา ที่อุณหภูมิ 293(2) เคลวิน โครงสร้างของผลึกประกอบด้วยอะไซโคลเวียร์สองโมเลกุลคือโมเลกุลเอและบี และน้ำสี่โมเลกุลต่อหนึ่งหน่วยเซลล์ โดยที่วงแหวนของเบสกวานีนเชื่อมต่อกันโดยใช้พันธะไฮโดรเจนของ  $C-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots N$  และ  $N-H\cdots O$  ทำให้เกิดสายคลื่นที่ยาวไม่มีที่สิ้นสุดในหนึ่งมิติทิศทางตั้งฉากกับแกนเอ ส่วนหางของอะไซโคลเวียร์โมเลกุลบีในสายคลื่นเชื่อมต่อกับส่วนหางของอะไซโคลเวียร์โมเลกุลบีในสายคลื่นที่ใกล้เคียงด้วยพันธะไฮโดรเจนแบบแยกเป็นสองทิศทางทำให้เกิดโครงสร้างสองมิติ โดยที่โครงข่ายสองมิติที่ใกล้เคียงเชื่อมต่อกันโดยการเรียงซ้อนผ่านกวานีนเพื่อสร้างโครงสร้างสามมิติ โดยที่ระยะห่างระหว่างวงแหวนกวานีนของโมเลกุลเอ/บีเท่ากับ 3.2950 (13) อังสตรอม และโมเลกุลบี/เอเท่ากับ 3.3925(18) อังสตรอม กลุ่มของน้ำจัดเรียงตัวแบบสายริบบิ้นยาวไม่มีที่สิ้นสุดเกิดจากการเชื่อมต่อเป็นสายโซ่ยาว  $[-O_2-H\cdots O_1-H\cdots O_3-H\cdots O_4-H\cdots]_\infty$  ของน้ำและอะไซโคลเวียร์ในรูปวงแหวนห้าเหลี่ยมสลับกันผ่านเข้าไปในช่องว่าง สายของวงแหวนห้าเหลี่ยมประกอบด้วยลวดลายที่สลับกันแบบ  $R_5^2(10)$  ของพันธะไฮโดรเจนที่แข็งแรงซึ่งในวงห้าเหลี่ยมประกอบด้วยหนึ่งออกซิเจนของกลุ่มคาร์บอนิลหรือกลุ่มไฮดรอกซิล การเกิดรูปแบบวงแหวนห้าเหลี่ยมที่มั่นคงทำให้เกิดโครงสร้างซูพราโมเลคิวลาร์ในสามมิติ

ไตรไซคลิกอะไซโคลเวียร์มีสูตรโมเลกุลคือ  $C_{11}H_{13}N_5O_3$  มีการรายงานว่าประกอบด้วยน้ำสองโมเลกุล ซึ่งในการนำโครงสร้างเดิมของไตรไซคลิกอะไซโคลเวียร์ถูกนำมาปรับปรุงให้มีรูปแบบของโครงสร้างที่ดีขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง โดยการอธิบายเพิ่มเติมในส่วนของ

ความผิดปกติของไฮโดรเจนอะตอม ไตรไซคลิกอะไซโคลเวียร์กับสองโมเลกุลของน้ำเชื่อมขยายไป  
 ในทุกทิศทางด้วยพันธะไฮโดรเจนที่แข็งแรงประกอบเป็นโครงสร้างซูปราโมเลคิวลาร์โมเลกุลของ  
 น้ำโดยจัดเรียงตัวเป็นกลุ่มของน้ำทั้งหมดแปดโมเลกุลด้วยพันธะไฮโดรเจนระหว่างน้ำสองโมเลกุล  
 ที่มีความยาวพันธะ  $[O \cdots O]$  เท่ากับ 2.81 อังสตรอม เชื่อมต่อกันผ่านจุดพกผัน กลุ่มของน้ำมีปฏิกิริยา  
 กับโครงข่ายไตรไซคลิกอะไซโคลเวียร์ด้วยพันธะไฮโดรเจน  $O-H \cdots O$  และ  $O-H \cdots N$  กลายเป็นส่วน  
 หนึ่งของโครงข่ายสามมิติ ความผิดปกติอย่างไม่เป็นไปตามสถิติในองค์ประกอบหลักสามารถ  
 อธิบายได้โดยเกิดจากพันธะไฮโดรเจน  $C-H \cdots O$  ที่ตำแหน่งของอะตอมที่ผิดปกติและเกิดพันธะ  
 ไฮโดรเจนที่ไม่ชัดเจนที่ออกซิเจนในตำแหน่งอื่น และเกิดพันธะไฮโดรเจนที่อ่อน  $C-H \cdots O$  ที่  
 ตำแหน่งของอะตอมที่ผิดปกติในองค์ประกอบรองของส่วนหาง



MONTHA MEEPRIPRUK : SUPRAMOLECULAR STRUCTURE OF THE  
HERPES ANTIVIRAL AGENT ACYCLOVIR AND RELATED  
COMPOUNDS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KENNETH J.  
HALLER, Ph.D. 158 PP.

SUPRAMOLECULAR STRUCTURE/ HERPES ANTIVIRAL AGENT/  
DISORDER/ REREFINEMENT

Acyclovir is an antiviral drug used to treat herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), and varicella-zoster virus (VZV) infections. Advantages of acyclovir are low cytotoxicity and low HSV resistance to acyclovir. One disadvantage is low bioavailability, perhaps partially due to low solubility. Acyclovir,  $C_8H_{11}N_5O_3$  was separated from acyclovir drug. Thin plates of the dihydrate, obtained from water solvent, crystallized in the triclinic space group  $P\bar{1}$ , with cell dimensions,  $a = 6.8996(6)$  Å,  $b = 11.4170(9)$  Å,  $c = 15.0806(13)$  Å,  $\alpha = 82.595(7)^\circ$ ,  $\beta = 82.395(7)^\circ$ ,  $\gamma = 89.368(7)^\circ$ ,  $V = 1167.65(17)$  Å<sup>3</sup> at 293(2) K. The crystal lattice contains two crystallographically independent acyclovir molecules and four water molecules in the asymmetric unit. The guanine bases of the two independent molecules join via C–H $\cdots$ O, N–H $\cdots$ N, and N–H $\cdots$ O hydrogen bonds into 1–D infinite wave-like chains. The chains interconnect to create 2–D sheet networks perpendicular to the  $a$  axis via bifurcated hydrogen bonds to the side chain of one of the independent acyclovir molecules. The adjacent 2–D sheet networks connect together to create 3–D networks through guanine stacking with average distances of 3.2950(13) Å for A/B and 3.3925(18) Å for B/A. The water molecules

form infinite serpentine chains,  $\cdot[\cdot\text{O2-H}\cdots\text{O1-H}\cdots\text{O3-H}\cdots\text{O4-H}\cdot]_{\infty}$ , that propagate through channels parallel to the  $a$  axis in the network. The chains consist of alternating  $R_5^5(10)$  motifs containing one oxygen atom of a carbonyl group and one hydroxyl group, respectively, to make stable pentagonal forms which further stabilize the strongly hydrogen bonded 3-D supramolecular network.

Tricyclic acyclovir,  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ , has been reported as the dihydrate. The structure has been re-refined based on the literature data, and an improved model describing additional hydrogen atom disorder is presented. Tricyclic acyclovir dihydrate assembles into a supramolecular structure utilizing both drug and water molecules with extensive, strong hydrogen bond interactions in all directions. The solvent water molecules form an  $(\text{H}_2\text{O})_8$  cluster through a strong hydrogen bond ( $d[\text{O}\cdots\text{O}] = 2.81 \text{ \AA}$ ) between two water molecules across an inversion center. The water clusters interact with the tricyclic acyclovir network using strong  $\text{O-H}\cdots\text{O}$  and  $\text{O-H}\cdots\text{N}$  interactions, thereby becoming an integral part of the 3-D hydrogen bonded network. A nonstatistical disorder in the side chain can be explained by clear  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  preferences for the major component at two atom sites, no clear preference at the other oxygen atom site, and a weak  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  preference at one minor component site.

School of Biochemistry

Academic Year 2012

Student's Signature\_\_\_\_\_

Advisor's Signature\_\_\_\_\_